



Ki-CONNECT  
次世代医療・iPS細胞治療研究センター  
Kyoto Innovation Center for Next Generation Clinical Trials and iPS Cell Therapy

2024.02.02 訪問&病院看護師むけ臨床研究・治験研修会

# 臨床薬理学の基礎等

京都大学医学部附属病院  
次世代医療・iPS細胞治療研究センター（Ki-CONNECT）  
早期医療開発科

深堀理



京都大学

KU:P  
京都大学医学部附属病院  
KYOTO UNIVERSITY HOSPITAL

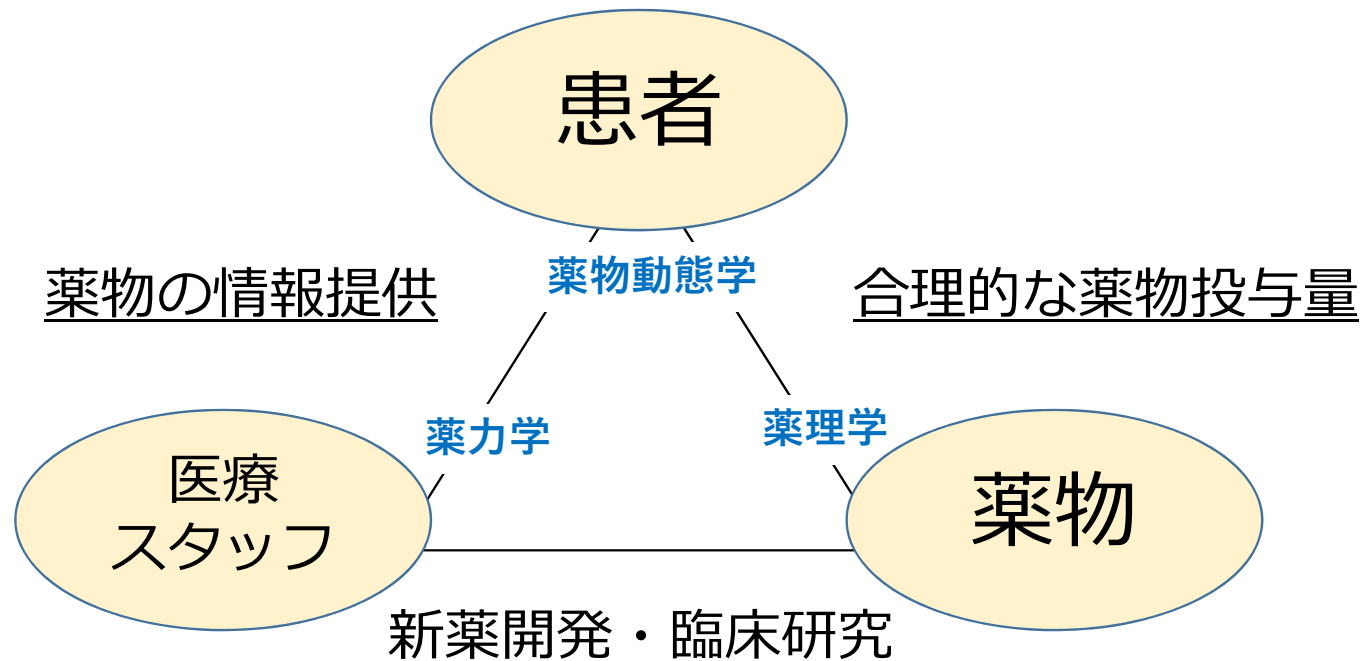


# 本日の内容

- 臨床薬理学の基礎
  - 臨床薬理学とは？
  - 薬の吸収・分布・代謝・排泄（ADEM）
  - 薬の作用と作用機序
  - 薬の用量反応曲線と用語の説明
  - 治療薬物モニタリング／症状モニタリング
- プロトコル・治験薬概要書の読み方
  - 治験実施計画書（プロトコル）
  - 治験実施計画書の確認事項
  - 治験実施概要書
  - おわりに

# 臨床薬理学とは？

薬理学の知識をもとに、  
臨床における薬物の理論と実際について研究する学問



薬物を有効かつ安全に行うための情報を提供すること

# 最適な薬物療法とは

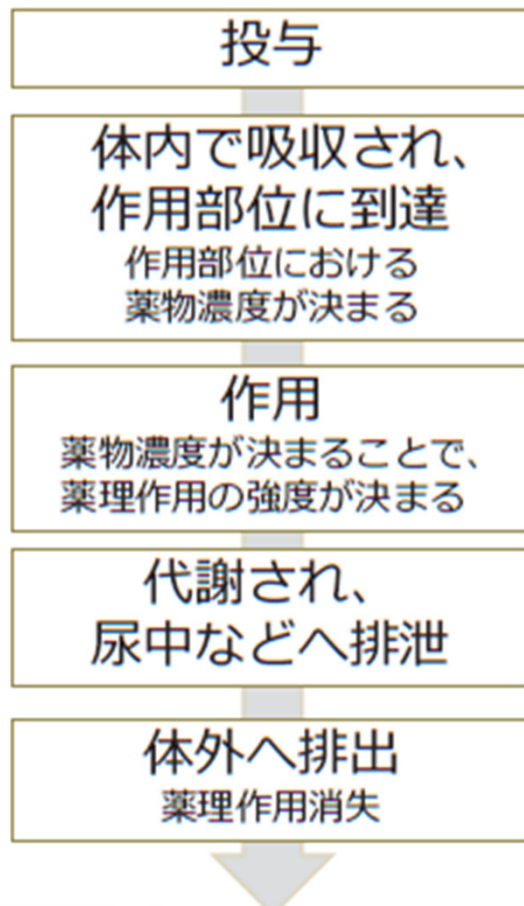
患者の状態を把握し、治療効果や副作用をモニタリングし、投与量の調整や投与方法の変更、新たな薬物療法の提案など、医療チームに貢献すること。

- ① 生理的要因、病態的要因、遺伝的要因から治療反応性を予測し、最適な治療方法を協議できる。
- ② 併用薬による薬物動態への影響を考慮し、最適な治療方法を提案できる。
- ③ 治療薬や服薬アドヒアランスを考慮し、最適な治療方法を提案できる。
- ④ 副作用を軽減するための薬物療法や用法用量の変更を提案できる。

# 薬の吸収・分布・代謝・排泄

## 薬の生体内での動き

(薬物動態)



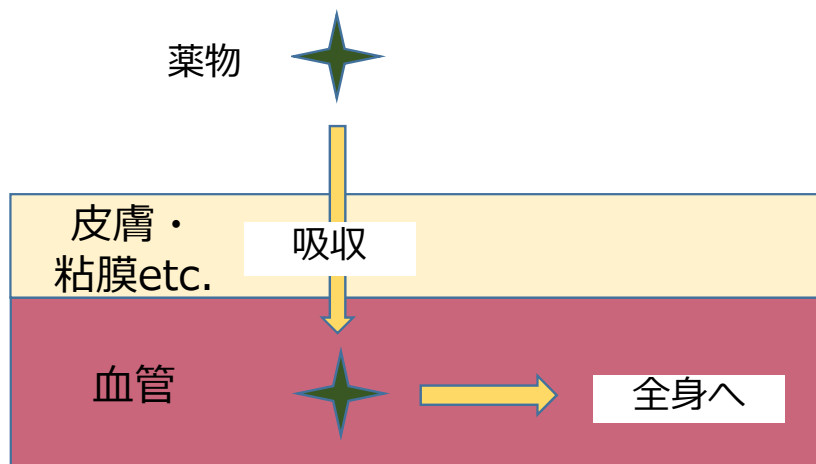
投与された薬物が薬理作用を示し、  
身体から消失するまで

- ①吸収 (Absorption)
- ②分布 (Distribution)
- ③代謝 (Metabolism)
- ④排泄 (Excretion)

薬物の体内動態のそれぞれの頭文字を  
とって「ADME (アドメ) と呼ぶ。」

# 吸収

- 投与された薬物が吸収され、生体内循環系（血液循環など）に移行すること
- 消化管と消化管以外（口腔・鼻・直腸粘膜、皮膚、肺）などで行われる。

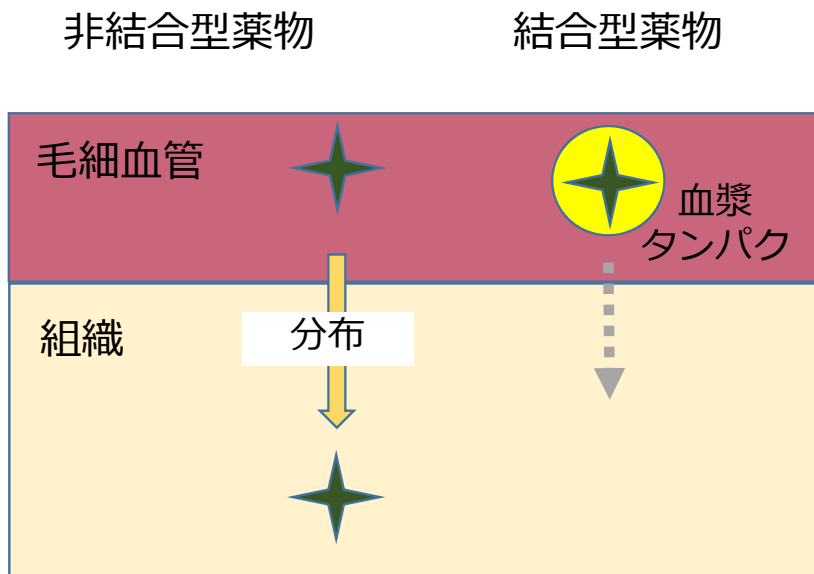


- 経口薬は口腔内や消化管内で崩壊し、消化液で溶解されることで吸収される。
- 静脈内投与は薬物が直接血液内に入るため、吸収の過程がない。

- 血液循環内に入る薬物量とその速度が作用発現に密接に関係し、有効性や安全性に影響する。

# 分布

- 血中に移行した薬物が全身に運ばれ、末梢毛細血管を介して各組織に移行すること。

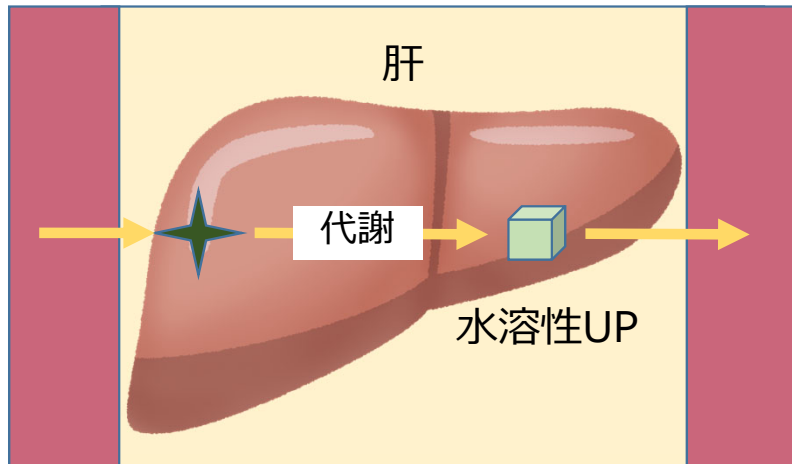


- 組織への移行は、血管壁の構造や血管の分布による血流量などの生体側の因子と、脂溶性や分子量などの薬物側の因子により決定する。

- 薬効を得るためには、薬物が適切な標的組織に分布する必要がある。
- 標的組織以外に分布することは副作用に繋がることがある。

# 代謝

- 体内に入った薬物が、参加・還元・加水分解・抱合といった反応を受け、体外に排出されやすい化合物（水溶性薬物）へと化学構造が変わること。
- 肝・腎・消化管・肺・皮膚・胎盤。血液中など。



- 肝臓は薬物代謝酵素（シトクロムP450など）が豊富に存在し、多くの薬物代謝過程に関与する。
- 接頭語のCYPはシトクロムP450を指す。

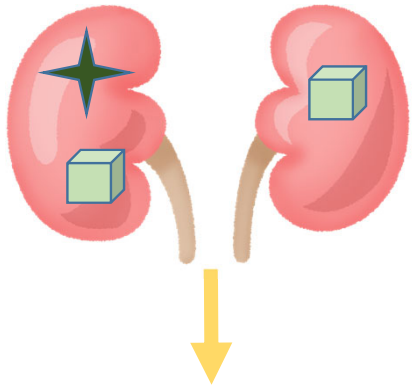
- 一般に、薬物は代謝を受けることで不活性化（解毒）されるが、逆に代謝を受けることで活性化する薬物もある（プロドラッグ）。



# 排泄

- 薬物が代謝物として、もしくは未変化体のまま体外に排出されること。

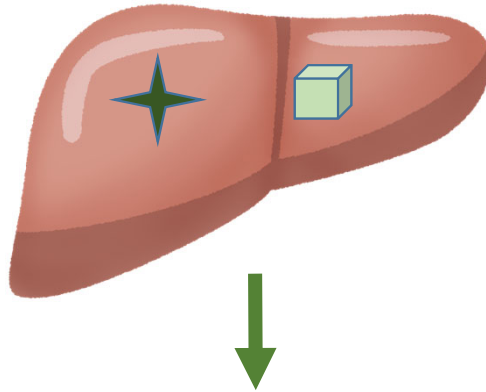
腎臓



尿排泄

水溶性薬物や代謝物  
(ほとんどの薬物)

肝臓



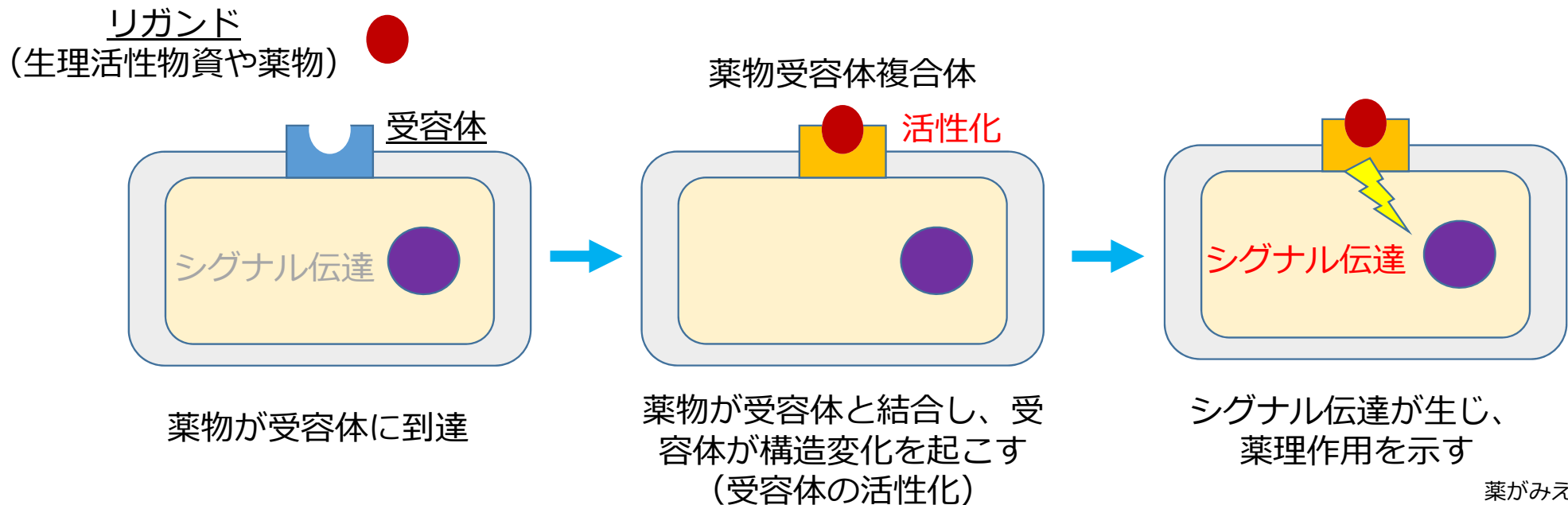
胆汁排泄

分子量が500以上  
ある程度の脂溶性

- 肝・腎機能は薬物の消失速度に大きな影響を及ぼすため、機能障害による排泄能が低下すると血中濃度が上昇し、副作用の増強に繋がる。

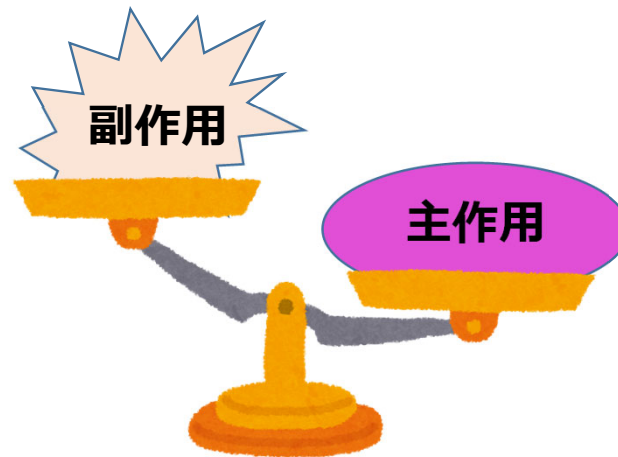
# 薬が効く仕組み・薬理作用

- 薬理作用：薬物が体に何らかの影響を及ぼす作用
  - 投与された薬物が特定の標的分子に結合することで効果を示す。
- 薬物の作用は、生体が有する機能を亢進（興奮 stimulation）させるか、減弱（抑制 depression）させるかのいずれかである。



# 薬理作用の分類

- 主作用：病気の症状を治す、軽減させる働き
- 副作用：本来は意図していない、有害反応のこと



- 副作用が主作用を上回らない様に投与量を決定する必要がある。

# 薬の作用点

薬剤の作用点	特徴
受容体	<ul style="list-style-type: none"><li>• リガンドが結合することで生体反応を引き起こす。</li><li>• 多くが細胞膜に存在するが、細胞内に存在するものもある。</li><li>• <b>多くの薬剤の標的分子である。</b></li></ul>
イオンチャネル	<ul style="list-style-type: none"><li>• 細胞内外のイオンを輸送する。</li><li>• エネルギーを必要としない能動輸送をする。</li><li>• イオンは濃度勾配に従って、濃い方から薄い方へのみ移動できる。</li></ul>
トランスポーター (輸送体)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 細胞内外の物質（イオン、生理活性物質、糖質etc.）を一定方向に輸送する。</li><li>• イオンチャネルと異なり、物質を濃度勾配に逆らって輸送できる。</li></ul>
酵素	<ul style="list-style-type: none"><li>• 生体成分の代謝などの反応において触媒作用を示す。</li></ul>

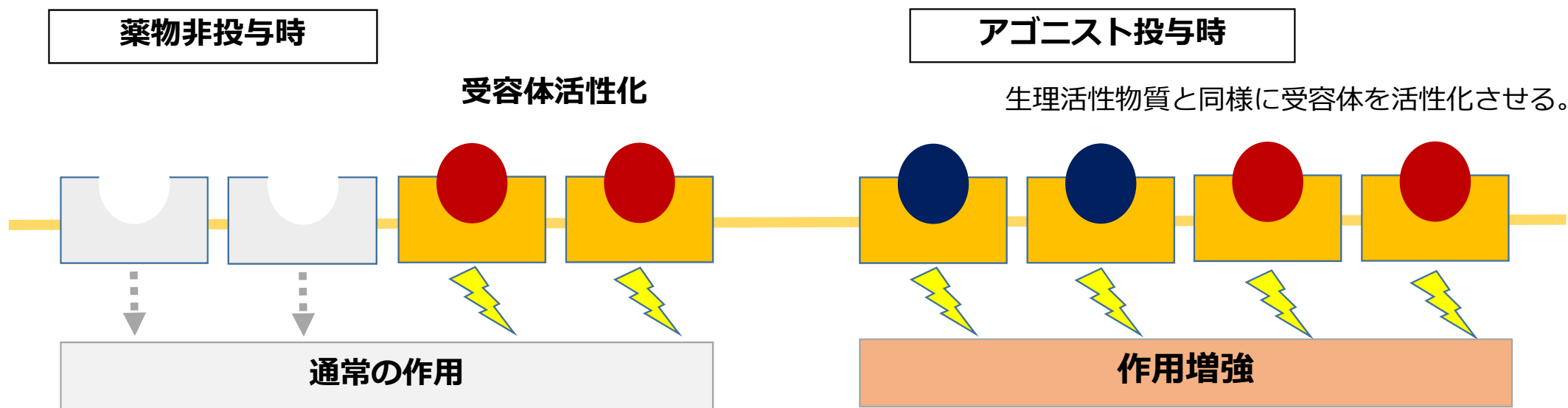
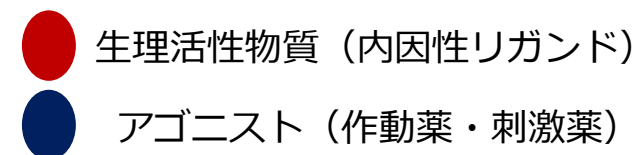
# リガンドと受容体

- 受容体とは、細胞膜上や細胞膜内にあるタンパク質からなる構造体を指す。
- 薬物が結合することで薬理作用を示す標的分子を薬物受容体（レセプター）といい、この受容体に結合する物質全般（薬物・整理活性物質etc.）をリガンドという。



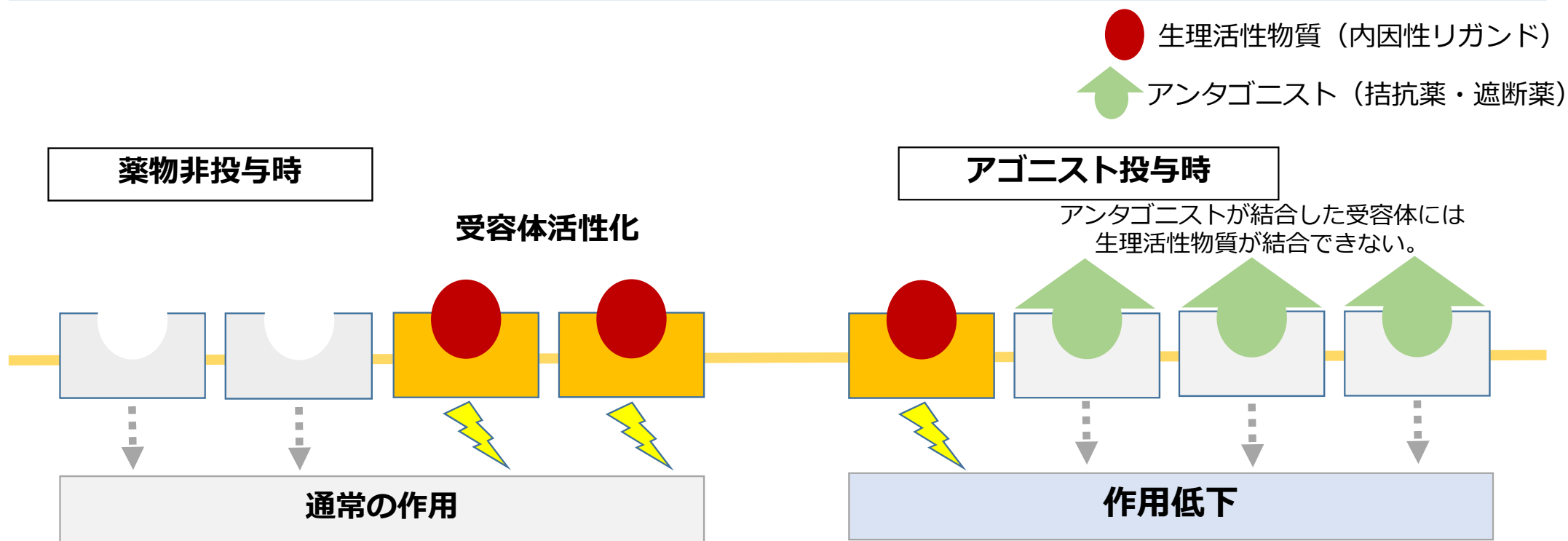
# アゴニスト（作動薬、刺激薬 agonist, stimulant）

- 受容体に結合して受容体の活性化状態に影響を与え、体内に存在する生理活性物質と同様の作用を示す薬物。



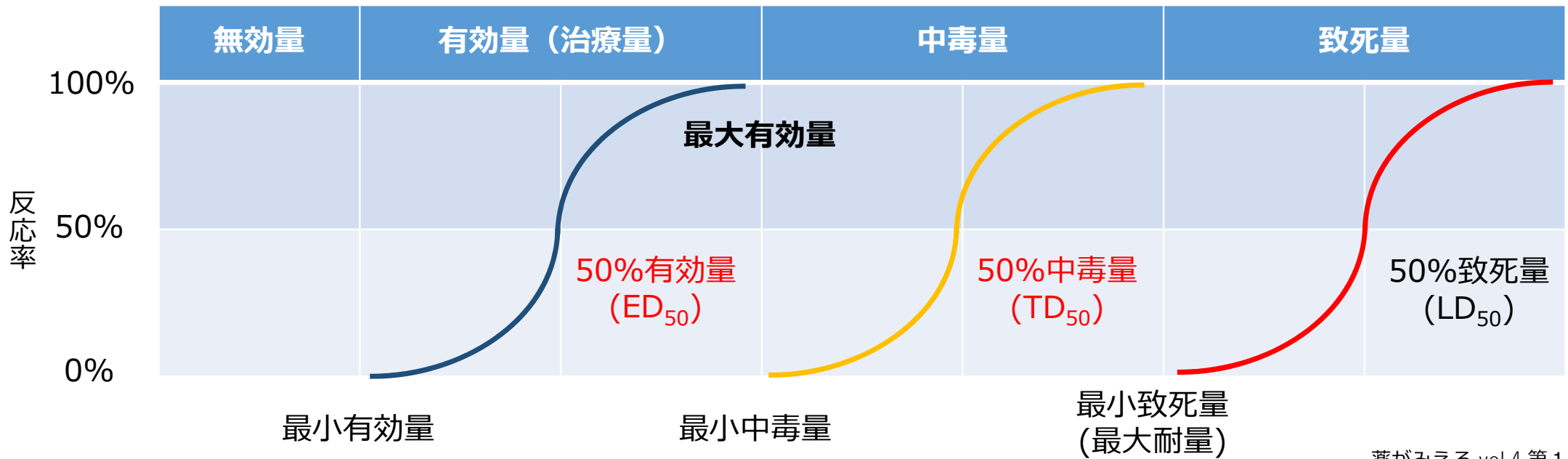
# アンタゴニスト（拮抗薬、遮断薬 antagonist, blocker）

- 受容体に結合してもシグナル伝達などに影響を及ぼさないもの。生理活性物質やアゴニストの作用を阻害することができる。



# 用量－反応曲線

- 薬物の投与量対数値を横軸に、特定の生体反応（主作用、中毒作用、致死作用）を生じる対象（患者・実験動物etc.）の割合を縦軸にとる。
- いずれの反応もS字状の曲線（シグモイド曲線）となる。



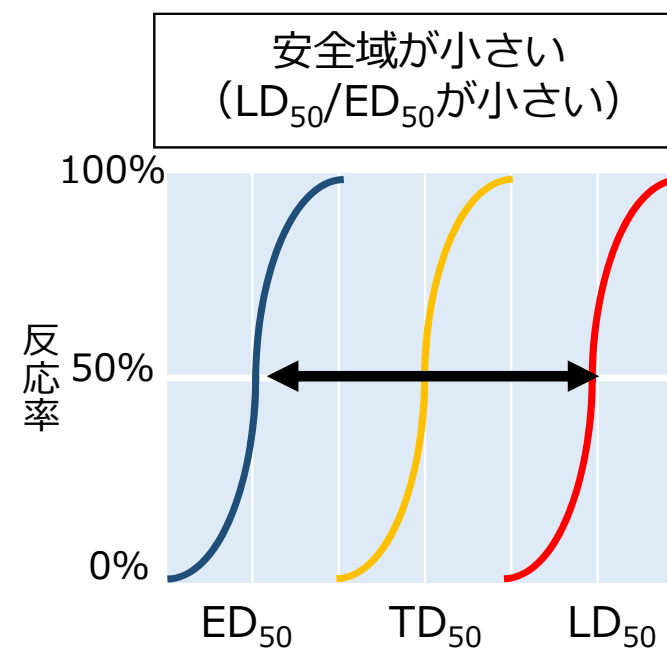
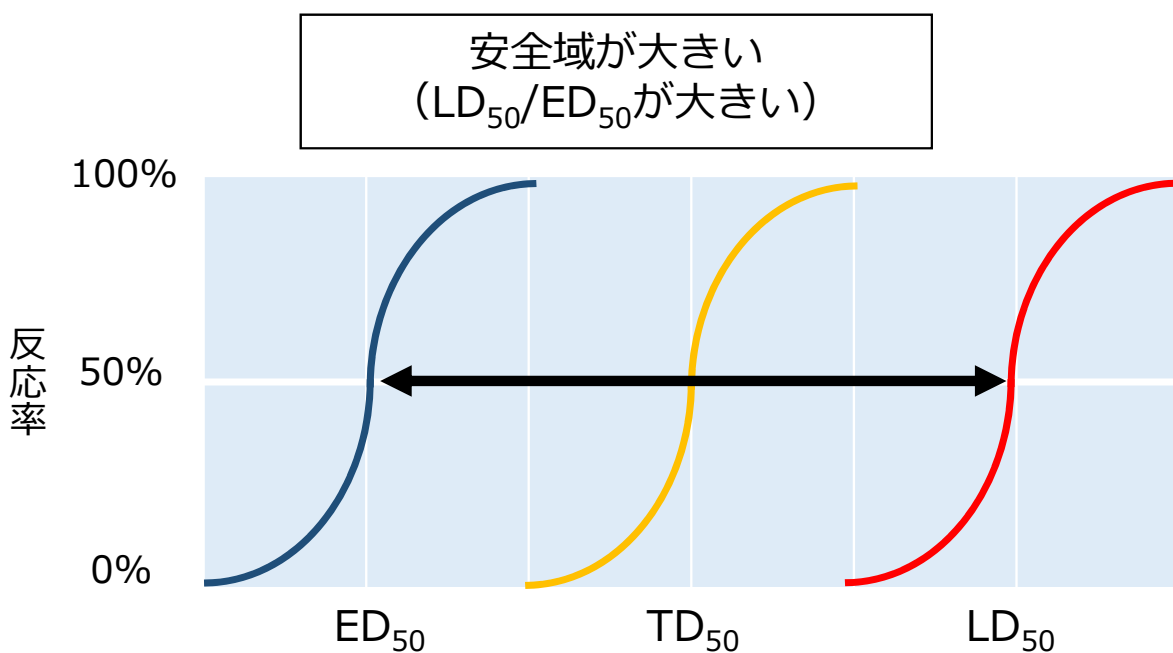


# 用量－反応曲線（用語の説明）

- 最小有効量：主作用が出現し始める用量
- 50%有効量（ED50:effective dose）：集団内の半分の個体に主作用が現れる用量
- 最大有効量：主作用が頭打ちとなる用量
- 最小中毒量：中毒作用が出現し始める用量
- 50%中毒量（TD50:toxic dose）：集団内の半分の個体に中毒作用が現れる用量
- 最小致死量（最大耐量）：致死作用が出現し始める用量
- 50%致死量（LD50: lethal dose）：集団内の半分の個体が死に至る用量

# 治療係数（安全係数）

- LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>を安全域（利用係数）といい、薬物の安全性の指標。
- 安全性が大きいことは、有効量と致死量が大きく異なり、毒性が現れにくいことを示す。つまり安全性が高い。



# 治療薬物濃度モニタリング

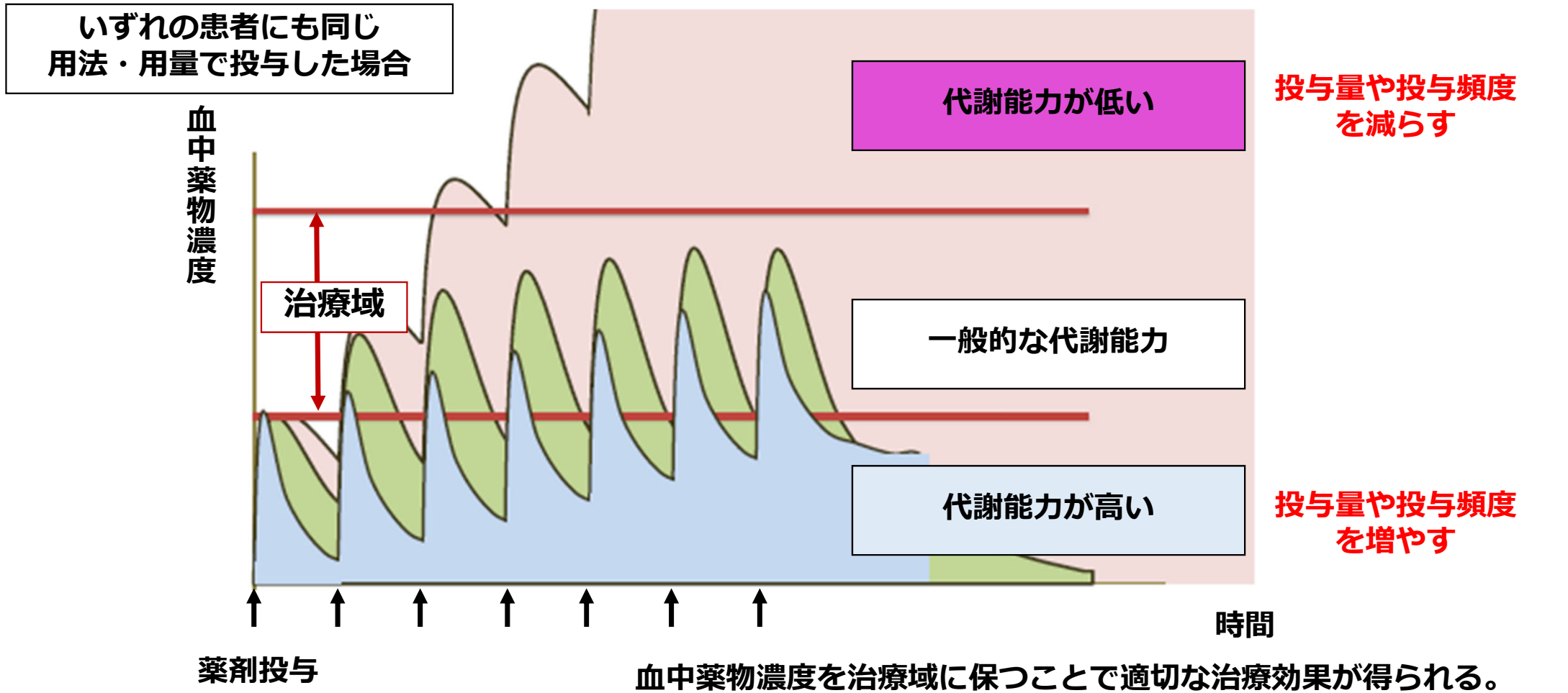
(TDM: Therapeutic Drug Monitoring)

- 添付文書に従う決められた用法・用量では、効果が不十分あるいは副作用が強くなることもある。
- 患者の血中薬物濃度を測定し、最適な用量を設定する必要がある。

TDM:

治療効果や副作用に関する患者情報をモニタリングしながら、患者ごとに適した投与設計を行うこと。

# 患者背景で異なる血中薬物濃度



# TDMの実際

TDMが必要となる場面	代表的な薬剤
有効治療域が狭い	リチウム、リドカイン、テオフィリン、ジゴキシン
体内動態が線形に従わない	フェニトイン
代謝酵素の自己誘導を起こす	カルバマゼピン、フェノバルビタール
体内動態の個人差が大きい	テオフィリン、フェニトイン
腎障害・肝障害、心不全等で体内動態が変化する	アミノグリコシド系抗菌剤、フェニトイン、リドカイン
併用薬・飲食物との相互作用が起こりやすい	抗てんかん薬、抗不整脈薬、免疫抑制剤
症状と治療効果の評価が困難であり、血中薬物濃度で判断が困難	抗てんかん薬、抗不整脈薬
重篤な副作用がある	抗菌薬、免疫抑制剤
副作用・中毒症状が疾患そのものの症状と類似している	ジゴキシン

# 本日の内容

- 臨床薬理学の基礎
  - 臨床薬理学とは？
  - 薬の吸収・分布・代謝・排泄（ADEM）
  - 薬の作用と作用機序
  - 薬の用量反応曲線と用語の説明
  - 治療薬物モニタリング／症状モニタリング
- プロトコル・治験薬概要書の読み方
  - 治験実施計画書（プロトコル）
  - 治験実施計画書の確認事項
  - 治験実施概要書
  - おわりに

# 治験実施計画書（プロトコル）

- 試験の目的を達成するために適切に実施できるように、目的・期間・患者適格性・投薬方法・スケジュール・検査項目・併用禁止薬などが記載されたもの。
- 試験に携わるメンバーは、プロトコルを深く理解し、それに従って実施することが必須である。

# 治験実施計画書（プロトコル）の内容

- ① 治験実施体制
- ② 背景情報
- ③ 治験の目的
- ④ 治験のデザイン
- ⑤ 被検者の選択・除外・中止基準
- ⑥ 被検者に対する治療
- ⑦ 有効性の評価
- ⑧ 安全性の評価
- ⑨ 統計解析
- ⑩ 原資料等の直接閲覧
- ⑪ 治験の品質管理及び品質保証
- ⑫ 倫理
- ⑬ データの取扱い及び記録の保存
- ⑭ 金銭の支払い及び保険
- ⑮ 公表に関する取り決め
- ⑯ 治験期間
- ⑰ 参考資料

## ※参考

プロトコルに含まれるべき具体的な内容はガイダンスに決められているため、治験実施中に知りたい項目は目次から参照すると見つけやすい。



# 治験実施計画書（プロトコル）の確認事項

## プロトコルの記載内容によっては意味を取り違える注意点

- 検査等の確認
  - ・ バイタルサインの測定方法（座位？臥位？）
  - ・ 心電図の測定方法（回数や間隔）
- スケジュールの確認
  - ・ 同意取得から治療開始までの期間（明確な記載が無い場合）
- 治験薬の投与
  - ・ 治験薬投与終了後の定義（投与開始から？投与終了後から？）

### ※参考

事前に記載内容を確認し、疑問点はスタッフ内で協議のうえ、治験依頼者に確認することが重要です。

# 治験薬概要書

- 秘密保持に関する記述
- 目次
- 要約
- 序文
- 物理的・化学的及び薬剤学的性質ならびに製剤組成
- 薬理、毒性、薬物動態及び薬物代謝
- 臨床試験成績
- データの要約及び治験責任医師に対するガイダンス

- 内容を年1回以上見直す
- 市販後は広範なものは不要
- 編集に医師を参加させるのが望ましい

# 本日お話しした内容

- 臨床薬理学の基礎
  - 臨床薬理学とは？
  - 薬の吸収・分布・代謝・排泄（ADEM）
  - 薬の作用と作用機序
  - 薬の用量反応曲線と用語の説明
  - 治療薬物モニタリング／症状モニタリング
- プロトコル・治験薬概要書の読み方
  - 治験実施計画書（プロトコル）
  - 治験実施計画書の確認事項
  - 治験実施概要書
  - おわりに

# おわりに

- 薬理学の基礎的内容を学ぶことは、治験・臨床試験に携わるメディカルスタッフのモチベーション・業務の質を高めることに繋がる。
- プロトコルを遵守することは、倫理に基づく研究に従うことであり、医学の進歩に貢献する第一歩である。